

FACULTE DE MEDECINE

DE PARIS

ANNEE 1970

912

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Madame Rosine METRAL - REMUSAT

née le 10 Novembre 1929 , à Paris XVIème

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE DEUX CAS DE SYNDROME DE KLINEFELTER
OBSERVES CHEZ DES AFRICAINS DE RACE NOIRE DANS
UNE CONSULTATION DE MEDECINE TROPICALE A PARIS.

Président : GILBERT - DREYFUS , Professeur

F A C U L T E D E M E D E C I N E

D E P A R I S

ANNEE 1970

T H E S E

POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Madame Rosine METRAL - REMUSAT
née le 10 Novembre 1929, à Paris XVIème.

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE 2 CAS DE SYNDROME DE KLINEFELTER
OBSERVES CHEZ DES AFRICAINS DE RACE NOIRE DANS
UNE CONSULTATION DE MEDECINE TROPICALE A PARIS.

Président : GILBERT - DREYFUS, Professeur



A la mémoire du Docteur P.A. GOT

mon grand père,

A la mémoire du Professeur A.R. METRAL

mon père.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551501_0021

A Madame F. PEILLON

qui a eu l'obligeance de bien vouloir
me conseiller pour l'élaboration de
cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Marc GENTILINI
Médecin Biologiste des Hôpitaux de Paris
qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Je le prie de trouver ici le témoignage de ma
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.
Commandeur de la Légion d'honneur
qui nous a fait l'honneur d'accepter la
Présidence de cette thèse.

Avec nos sentiments respectueux.

INTRODUCTION

Malgré l'absence à ce jour de statistiques officielles précises, il est à noter que depuis ces quatre dernières années, la proportion d'Africains noirs travaillant en France a doublé et doit se situer aux environs de 60.000, la moyenne d'âge de ces hommes étant comprise entre 20 et 30 ans.

Les consultants de nos services hospitaliers de maladies tropicales étant, de ce fait, de plus en plus nombreux, il nous a paru intéressant à une époque où les travaux de cytogénétique ne portent encore que sur des malades américains ou européens, où par ailleurs l'étude d'un terrain africain retient particulièrement l'attention, de faire état de deux observations de malade de race noire présentant une anomalie chromosomique, observations relevées à une consultation de médecine tropicale et de maladies parasitaires.

Nous nous proposons de décrire en détail ces deux observations.

- Dans une première partie, nous ferons un bref historique de ce syndrome.

- Dans une seconde partie, nous ferons l'exposé de nos deux observations et émettrons les discussions qui en découlent.
- Puis nous en tirerons les conclusions.

HISTORIQUE

Jusqu'en 1942, il était admis que les anomalies congénitales du testicule avaient une origine centrale ou diencéphalo-hypophysaire : ce sont Klinefelter, Reifenstein et Albright qui à cette date, entrevoyaient l'existence d'anomalies constitutionnelles primitivement testiculaires.

- en 1949, Barr et Bertram découvrent la présence d'un corpuscule dans les noyaux des cellules de sujets femelles, corpuscule absent chez les mâles.

Ce corpuscule chromatinien, évoquant alors la possibilité d'un sexe chromatinien, fut rattaché au 2ème X contenu dans le noyau et l'on pensa que le syndrome de Klinefelter répondait à une formule chromosomique femelle du type XXY.

- en 1959, Patricia Jacobs montre en effet que le caryotype le plus fréquent du syndrome de Klinefelter est effectivement 44A + XXY : dès lors la maladie de Klinefelter est individualisée : elle associe à des signes clinique et endocrinologique précis, un sexe chromatinien féminin et une formule chromosomique à caryotype 44A + XXY.

- Depuis cette date l'essor de la cytogénétique humaine a permis de découvrir, chez des Klinefelteriens de nombreux caryotypes différents, pour cette raison le nom de Syndrome de Klinefelter reste attaché à cette "dysgenèse masculine dont le caryotype mosaïque comporte une anomalie numérique des gonosomes X associée ou non à des perturbations du nombre de chromosomes Y".

Les causes des dysgonosomies mâles sont encore mal connues si l'on en juge par le grand nombre d'entre elles.

On a avancé :

- le rôle

- . de la disnutrition
- . de la maladie de Hansen
- . des affections parasitaires
- . des rayons X

- le rôle familial

- . l'âge avancé de la mère
- . la présence parmi les ascendants
 - de leucosique
 - et de cancéreux.

Il ressort des études faites sur des familles à aberration chromosomique que l'association

- . mongolisme
- . leucose

est loin d'être rare.

4% des Klinefelteriens sont atteints de daltonisme,

d'autres associent soit :

- . une hémophilie
- . une cardiopathie
- . une anomalie pyélo-urétérale
- . etc.

Du point de vue statistiques, la fréquence moyenne des dysgonosomies mâles dans une population normale de race blanche est environ de 2,5 pour mille.

Cette fréquence atteint 10 pour mille dans une population de retardés mentaux.

Sur 1000 travailleurs transplantés de l'Ouest africain, on a dénombré, dans une consultation de maladies tropicales à Paris :

- 8 gynécomastes dont 6 sont complètement explorés :
- 4 d'entre eux présentent une aberration chromosomique.
- Parmi eux, 2 sont des Klinefelteriens :

Ce sont les observations de ces deux malades que nous nous proposons d'étudier.

O B S E R V A T I O N S

Nos observations portent sur deux sujets de l'Ouest Africain, l'un Sénégalais, l'autre Malien, en France depuis quelques mois seulement, âgés respectivement de 27 et 33 ans et venant consulter tous deux pour une Gynécomastie.

/ OBSERVATION N° 1 /

Boi...MOUSSA, Malien âgé de 27 ans consulte pour une gynécomastie.

EXAMEN CLINIQUE

1. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES :

A) Morphotype.

Il s'agit d'un sujet en bon état général de type macroskèle d'après les normes du morphotype de Decourt et Doumic.

- . la taille est de 1 m.76
- . le périmètre thoracique de 66 cm.
- . la ligne bihumérale de 39 cm.
- . la ligne bitrochantérienne de 33 cm.
- . la distance pubis - sol est de 93 cm.

B) Musculature.

La musculature surtout au niveau des membres inférieurs est grêle, les muscles sont peu saillants mais la force est normale.

C) La peau et ses annexes.

- . la pilosité est faible : barbe et moustache sont absentes.
- . Il n'existe pas de pilosité axillaire.
- . les poils pubiens ont une disposition féminine
- . les cheveux ont une implantation normale.
- . la voix est normale.

D) Les dermatoglyphes.

- . Les empreintes palmaires et digitales sont normales , cependant il n'existe pas de tourbillon au niveau des pulpes des doigts.

E) La gynécomastie.

Elle est ici perceptible dès l'inspection.

- . les deux seins sont bien situés.
- . Ils sont du volume d'une mandarine.
- . Assymétriques, le sein droit est plus volumineux que le sein gauche.
- . L'aréole mammaire n'est pas hyperpigmentée.
- . La palpation, non douloureuse, met en évidence une masse glandulaire médiane.

F) Les organes génitaux.

- . Le pénis est d'aspect normal : le méat urinaire est situé à son extrémité antérieure.



ASPECT DU MALADE DE FACE

LA GYNECOMASTIE EST VISIBLE ; LE PENIS EST D'ASPECT NORMAL

A l'état de flaccidité :

sa longueur est de : 9 cm.5

son périmètre est de : 7 cm.

- . les bourses sont de volume normal.
 - les plis scrotaux sont horizontalement répartis
 - le raphé médian n'est pas trop en relief ni hyperpigmenté.
- . la palpation révèle la présence de deux testicules atrophiés, durs, non douloureux, de la taille d'une fève.

2. TROUBLES FONCTIONNELS.

A) Troubles neuro-psychiques.

Le niveau psychique et le profil psychologique du malade paraissent normaux.

- . Son facteur global d'intelligence a été étudié par des tests mentaux non verbaux qui ont permis d'éliminer toute perturbation importante.
- . Il semble avoir une adaptation sociale et une stabilité émotionnelle convenables.
- . Il parle de son milieu familial : ses parents, cultivateurs en Afrique, étaient en bonne santé apparente :
 - son père est décédé de cause inconnue,
 - il a 1 frère et 1 soeur, tous deux mariés et ayant des enfants, tous de sexe féminin :

- la fille de la soeur est bien portante
- par contre les filles du frère sont mortes avant d'avoir atteint leur première année :
 - . la première : à la 24ème heure
 - . la seconde : au 3ème mois
 - . la troisième : au 11ème mois,
 de leur vie.

B) Troubles sexuels.

Les rapports sexuels du malade se sont limités à une seule expérience qu'il décrit mal comme s'il n'en avait conservé qu'un faible et lointain souvenir.

C) Association a d'autres tares.

On ne retrouve ni maladie de Hansen

ni hémophilie

ni daltonisme

- Dans les antécédents personnels, le malade étant musulman, ne boit pas d'alcool. Il est macheur de cola, ne fume pas.
- L'examen met en évidence la présence d'une teigne trichophytique au niveau du cou et du cuir chevelu.
- Sur cet ensemble clinique, déjà évocateur, le malade est hospitalisé en vue d'examens complémentaires.

EXAMENS DE LABORATOIRE

1. Etude de la chromatine sexuelle.

La recherche du corpuscule de BARR est positive, le prélèvement est effectué au niveau des deux parois jugales : la lecture des lames après fixation au carnoy et coloration au bleu de toluidine nous révèle que 20% des cellules recueillies contiennent un corpuscule de Barr.

2. Etude cytogénétique.

L'étude du caryotype, effectuée au Laboratoire de la Chaire de Génétique fondamentale de la Faculté de Médecine de Paris, a révélé une formule chromosomique du type féminin 44A + XXY.

3. Etude endocrinologique.

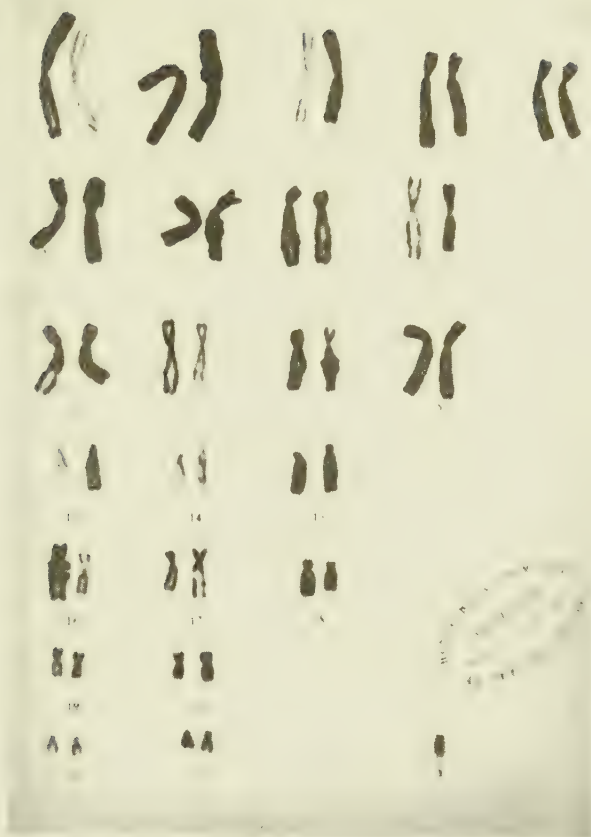
A) Dosage des gonadotrophines :

Le taux de F.S.H. urinaire a été contrôlé par trois dosages successifs : un seul d'entre eux s'est révélé élevé :

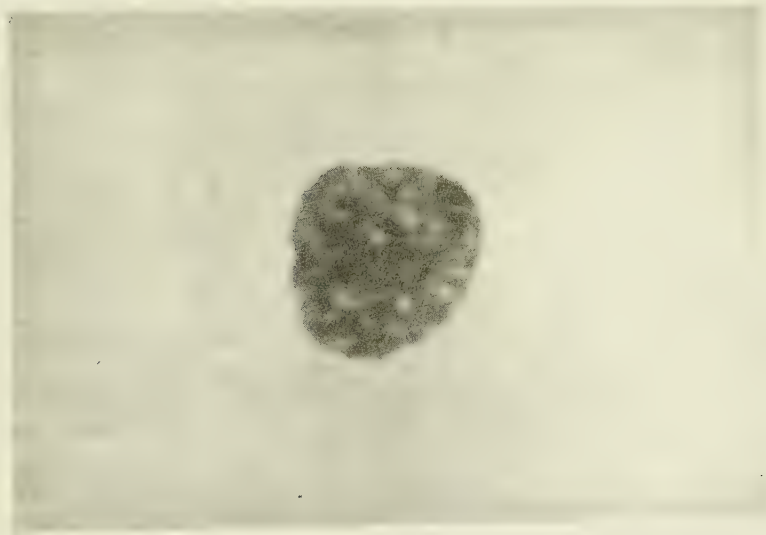
1er dosage	3 U.S. / 24 heures
2ème dosage	40 U.S. / 24 heures
3ème dosage	3 U.S. / 24 heures

B) Dosages hormonaux.

Ces dosages effectués sur 2.000 cm³ d'urine donne



CARYOTYPE DU MALADE : FORMULE CHROMOSOMIQUE 44A+XXY



BIOPSIE TESTICULAIRE : PRESENCE D'UN CORPUSCULE DE BARR.

les chiffres suivants :

Créatinine	1,01 g/ 24 H.
17 cétostéroïdes	9 mg/ 24 H.
déhydroépiandrostérone	0,5 mg/ 24 H.
androstérone + étiocholanolone	6,5 mg/ 24 H.
17 cétostéroïdes oxygénés en 11	2 mg/ 24 H.

Après freinage de la fonction surrénalienne par la dexaméthasone, les résultats hormonaux sont les suivants, le volume urinaire étant de 1.900 cm³.

Créatinine	1,25 g/ 24 H.
androstérone + étiocholanolone	1,8 mg/ 24 H.
17 hydroxycorticoïdes	1 mg/ 24 H.

4. Anatomie - Pathologique.

L'étude histologique du testicule a été faite sur de larges fragments prélevés par biopsie :

elle a montré :

- . une involution testiculaire avec hyperplasie leydigienne
- . la présence de corpuscule de Barr dans les cellules de Leydig.
- . 3 ou 4 tubes séminifères seulement noyés dans un tissu interstitiel au sein duquel se trouve un grand nombre de cellules de Leydig.

- Outre cette adénomatosose, les cellules de Leydig ont elles-mêmes un caractère pathologique : leur cytoplasme ne contient pas de cristaux de Reinke, il est souvent spongiocytaire
 - . leur noyau est souvent très gros,
 - . tantôt elles ont une disposition trabéculaire, tantôt elles forment de vastes plages.
- De plus on observe fréquemment à la coloration de Feulgen, la présence d'un corpuscule chromatinien, plaqué sur la membrane nucléaire.
- Le tissu séminal n'est plus représenté que par des tubes à vitre hyalin : leurs éléments sont réduits à un syncytium sertolien fibrillaire, en étoupe, sans qu'il persiste de vestiges du tissu noble; d'autres tubes sont complètement détruits, représentés par des boules hyalines ou des anneaux hyalins.

5. Bilan biologique.

- L'Hémogramme : G.R. 3.500.000/mm³

Hb	72%
VG	1,02
GB	5.600/mm ³

P.H. 17%

P.L. 22%

P.B. 1%

L. 47%

M. 13%

- La Vitesse de sédimentation globulaire :

1ère heure : 93 mm.

2ème heure : 104 mm.

- La Formule d'Arneth est légèrement déviée à gauche.

- La Glycémie est de 1g/ litre

- L'Azotémie est de 36 mg/litre

- Le taux de Prothrombine est de 55%

- Le taux de G6PD est normal.

De plus :

- La cystoscopie a montré des orifices urétéraux punctiformes, une éjaculation claire et un rétrécissement en deux endroits de l'urètre pénien,

- L'urographie intraveineuse n'a décélé aucune anomalie morphologique ni fonctionnelle.

- L'examen radiographique du squelette est normal.

OBSERVATION N° 2

S... SAMBA, Sénégalais âgé de 33 ans consulte pour une "gynécomastie".

EXAMEN CLINIQUE1. ANOMALIES MORPHOLOGIQUES.A) Morphotype.

Il s'agit d'un sujet de 1m.85, pesant 71 kgs dont :

- . le périmètre thoracique est de 55 cms;
- . la ligne bihumérale de 39 cms;
- . la ligne bitrochantérienne de 33 cms.

Il a un aspect longiligne.

B) Musculature.

Elle est grêle.

C) Peau et annexes.

- . Sa face est imberbe,
- . La pilosité axillaire est réduite,
- . la pilosité pubienne est absente,
- . l'implantation des cheveux ne dessine pas de golfe au niveau de la partie frontale de la tête.
- . la voix est douce; le sourire a une expression féminine.

D) Les dermatoglyphes.

Il n'existe pas d'anomalies.

Les doigts et les mains sont très fins : il existe une camptodactylie au niveau des 5ème doigts.

E) La gynécomastie.

Elle est bilatérale, perceptible mais modérée,

- . les seins, bien situés ont la taille d'une petite mandarine,
- . l'aréole mammaire est légèrement plus pigmentée que le reste de la peau.
- . la palpation non douloureuse met en évidence une masse glandulaire sphérique lisse et dure.

F) Les organes génitaux.

- . Le pénis est d'aspect normal,
- . les bourses sont d'aspect et de volume normaux,
- . les testicules sont petits, de la taille d'un haricot, de consistance dure.
- . l'épididyme est normal,
- . la prostate, au toucher rectal, est retrouvée :
de consistance normale mais diminuée de volume.

2. TROUBLES FONCTIONNELS.

A) Troubles neuro-psychiques.

L'étude de l'intellect et du psychisme du malade paraît normal.

Son père et sa mère sont en bonne santé.

Un frère et deux soeurs semblent aussi en bonne santé : ils ont des enfants.

B) Troubles sexuels.

Le malade est marié, n'a pas d'enfants, affirme avoir un comportement sexuel normal.

C) Association à d'autres tares.

On note une insuffisance mitrale confirmée par un spécialiste. Le malade est hospitalisé pour examen complémentaire.

EXAMENS DE LABORATOIRE

1. Etude de la chromatine sexuelle.

La recherche du corpuscule de Barr est positive.

La lecture des lames après prélèvement buccal révèle que 5% des cellules recueillies contiennent un corpuscule de Barr.

2. Etude cytogénétique.

L'étude caryotypique réalisée dans le laboratoire de Monsieur le Professeur Lejeune montre une formule chromosomique du type féminin 44 A + XXY.

3. Etude endocrinologique.

A) Dosage des gonadotrophines.

F.S.H. positif à U.S. / 24 H.

négatif à 40 U.S./ 24 H.

B) Dosages hormonaux.

- 17 cétostéroïdes 6, 5 mg/ 24 H.
- 17 hydroxystéroïdes 1, 5 mg/ 24 H.
- 17 cétostéroïdes oxygénés en 11 2 mg/ 24 H.
- androstérone + étiocholanolone 4,5 mg/ 24 H.
- déhydroepiandrosterone 0,5 mg/ 24 H.
- le taux d'A.C.T.H. est bas.

4. Anatomie pathologique.

Il n'a pas paru nécessaire de faire une biopsie testiculaire.

5. Bilan biologique.- Hémogramme :

G.R.	4.730.000/ mm ³	
G.E.	6.900	
Polyneutrophiles	27%	
Polyéosinophiles	31%	
Lymphocytes	41%	
Monocytes	1%	
V.G.	0,92	
V.S.	1ère heure	31
	2ème heure	48
Glycémie	0,85 g./l.	

- Electrophorese

Albumine	47%
1 globuline	2,5%
2 globuline	7,5%
B globuline	13%
Y globuline	30%

- Les tests hépatiques sont normaux.

- L'ionogramme est lui aussi normal :

Cl	100 meg / litre
Na	114 meg / litre
K	4 meg / litre
Protides	73 G./ litre
P.H.	7,30

- De plus la mammographie a fait la preuve d'une gynécomastie vraie.

DISCUSSION

Pour des sujets comme ceux de nos observations, que l'on est amené à examiner à l'âge adulte, plusieurs points sont à regretter.

- . L'absence de renseignements sur leur période prépubertaire : la Maladie de Klinefelter ne se révèle en effet qu'à la puberté.
- . La grande difficulté de l'interrogatoire :
 - Ils ne parlent pas notre langue
 - Leur date de naissance exacte est rarement possible à obtenir.
- . La psychologie particulière accentuée par le dépaysement de ces malades, dont les coutumes ethniques accordent une place prédominante aux garçons par rapport aux filles, dont l'éducation montre qu'ils ont été considérés comme des êtres de sexe masculin (ceux-ci ont suivant la coutume une oreille percée) qui se sentent donc profondément humiliés et diminués par l'apparition d'un signe spécifiquement féminin : une gynécomastie.

I. DISCUSSION CLINIQUE.

A) Si l'on considère qu'il n'existe pas de morphotype pathognomonique du Klinefelterien, il n'en reste pas moins vrai que dans l'ensemble des descriptions classiques, il est défini comme un macroskèle, c'est-à-dire comme un sujet de grande taille dont les diamètres thoracique, bihuméraux et bitrochantériens sont insuffisants : ces différents chiffres reportés sur le morphogramme de Decourt-Doumic donne une courbe caractéristique.

- Nos observations :

Nos deux malades sont des macroskèles.

Boi... MOUSSA a une distance pubis-sol de 93 cm : d'après les tables d'Engelbach, ce chiffre est supérieur à la normale : pour une taille de 1m.76, elle aurait dû être de 88 cms.

B) Les organes génitaux du Klinefelterien associent à des testicules petits, durs, une verge de taille normale ou parfois réduite.

- On a décrit des cas où coexistait soit une cryptorchidie, soit un hypospadias : ces cas restent exceptionnels.

- La pilosité sexuelle est toujours faible et à disposition féminine triangulaire.

• Nos observations :

Nous retrouvons dans nos deux observations ces différents signes :

- testicules petits, durs,
- pilosité sexuelle déficiente à disposition triangulaire.

C) La gynécomastie, lorsqu'elle existe est un signe évocateur de la maladie : elle est très variable soit franche soit discrète, soit même absente dans la moitié des cas. Lorsqu'elle existe les mamelons sont bien développés et ne sont pas pigmentés au contraire des hyperoestrogénies. De plus, il ne semble pas que l'importance de la gynécomastie soit liée à celle de l'hypoandrisme.

- Nos observations :

Nos deux malades sont des gynécomastes francs.

- Chez Boi... Moussa nous savons que cette gynécomastie est apparue quatre ans environ avant la date de son hospitalisation, c'est-à-dire après sa puberté.

L'ensemble de ces signes cliniques permettant d'évoquer chez nos malades le diagnostic de Maladie de Klinefelter a conduit à leur hospitalisation en vue de rechercher l'ensemble des signes biologiques:

- hypergonadotrophinurie
 - Test de Barr positif
 - Scléro-hyalinose des tubes séminifères
- nécessaire pour affirmer le diagnostic.

II. DISCUSSION PARACLINIQUE.

Nous envisagerons :

- l'étude de la chromatine sexuelle
- l'étude du caryotype
- l'étude des dosages hormonaux
- l'étude anatomo-pathologique.

A) Etude de la chromatine sexuelle.

Il est admis :

- qu'un test de Barr positif signe le caractère génétique femelle XX.
- qu'un test de Barr négatif signe le caractère génétique mâle XY.

Dans le cas des Klinefelteriens un test de Barr positif est un élément de diagnostic indispensable. La recherche du corpuscule de Barr, pratiquée sur des cellules obtenues par grattage de l'épithélium buccal est un examen facile et rapide : cette masse chromatinienne, triangulaire ou ovale, d'environ 1 micron de diamètre donne une réaction de Feulgen positive, c'est-à-dire qu'elle se colore en bleu foncé, tranchant nettement sur le reste du noyau qui lui est bleu mauve clair; elle se trouve généra-

lement sur la face interne de la membrane nucléaire, collée contre elle, ce qui permet de la différencier des autres condensations chromatiniennes qui, quoiqu'ayant aussi une réaction de Feulgen positive, n'ont ni la même morphologie ni la même signification.

Cette recherche peut aussi s'effectuer à partir de biopsies cutanées, de cellules desquamées du vagin, de cellules nerveuses dont la stabilité entraîne le taux le plus élevé de corpuscules chromatiniens, ou à partir de leucocytes : en effet sur le noyau des polynucléaires de sujets génétiquement femelles, il existe un appendice en forme de baguette de tambour.

Certaines constatations ont été faites dans les cas complexes où il existe une discordance entre un caryotype uniforme et l'absence de corpuscule de Barr, cas d'ailleurs exceptionnels semble-t'il.

- la première de celles-ci est l'existence d'un cycle du corpuscule chromatinien : lors de sa synthèse d'A.D.N. le corpuscule est le siège de telles modifications de structure que d'authentiques cellules féminines deviennent chromatine négative.

- la seconde réside dans le fait que lors d'une infection buccale l'augmentation du nombre de mitoses entraîne une diminution du taux de corpuscules chromatiniens telle que le diagnostic devient impossible.

- le diagnostic est aussi rendu impossible chez des malades soumis à un traitement par les corticoïdes ou certains antibiotiques.

Dans sa description initiale, à partir des cellules nerveuses du ganglion hypoglosse de la chatte, Barr pense que l'on peut affirmer qu'un sujet est génétiquement du type féminin s'il possède 20% de cellules à corpuscules chromatinien.

Actuellement, on reconnaît que l'homme normal ne possède aucun corpuscule et, de ce fait, que la présence d'un seul d'entre eux suffit pour affirmer l'existence de deux X, la présence ou l'absence du Y ne jouant aucun rôle.

- Nos observations :

. Chez Boi... Moussa la recherche du corpuscule de Barr est positive dans 20% des noyaux des cellules buccales, de même que dans ceux du fragment testiculaire étudié.

. Chez S..A.. SAMBA, la recherche du corpuscule de Barr est positive dans 5% des noyaux des cellules buccales.

Il n'y a pas de biopsie testiculaire, le malade s'y étant très énergiquement refusé.

3) Etude du caryotype.

L'homme normal comprend 44 autosomes et 2 gonosomes. C'est la présence, chez le Klinefelterien d'un gonosome X supplémentaire qui lui confère ses caractères particuliers : la formule $44A + XXY$ synonyme de Maladie de Klinefelter fait que le Klinefelterien peut être considéré, soit comme un sujet masculin avec un gonosome X en plus, soit comme un sujet féminin avec un gonosome Y en surnombre.

- Le gonosome X appartient au groupe morphologique des chromosomes moyens à centromère paramédian, il semble qu'il soit le plus petit de ce groupe 6-12 : son étude par le marquage à la Thymidine tritiée a montré que l'un des chromosomes X de la femme normale se marque plus que les autres éléments du groupe 6-12 gonosome X; ce qui prouve que l'un des deux X synthétise son A.D.N. plus tardivement que son homologue : cette notion a été rapprochée de l'existence du corpuscule de Barr.

- Le gonosome Y, lui, appartient au groupe des petits chromosomes acrocentriques 21-22 : il est plus petit qu'eux et n'est jamais porteur de satellite.

La présence du gonosome Y entraîne une différenciation testiculaire qui va subir l'action des gonadostimulines, elles mêmes entraînant une sécrétion androgénique ; nous savons que c'est dans ce cas que des Klinefelteriens se sont révélés fertiles.

Aussi le chromosome Y différencie un testicule dont la sécrétion peut être normale ou subnormale, mais par contre les voies génitales et les ébauches mammaires vont être influencées dans leur développement par la présence du X excédentaire. L'aberration chromosomique, les signes cliniques et endocrinologiques constants permettent d'affirmer que l'anomalie chromosomique conditionne les manifestations cliniques.

- Nos observations :

Chez Boi...Moussa, l'étude caryotype a révélé une formule $44A + XXY$.

Le même type, la même altération chromosomique de toutes les cellules étudiées ayant exclu le mosaïcisme, la non-disjonction chromosomique durant la période de méiose gamétique semblait l'accident le plus vraisemblablement en cause.

Malheureusement, il n'a pas été possible de retirer de l'interrogatoire les renseignements qui auraient pu orienter vers une responsabilité paternelle ou maternelle de cette anomalie chromosomique : par exemple, l'âge de la mère au moment de la conception : en effet, un des facteurs majeurs de non-disjonction chromosomique est l'âge avancé de la mère au moment de la conception.

- ou encore des modifications du taux de la glucose 6 phosphate deshydrogénase : ce taux s'est révélé normal chez notre malade et il était impossible de le faire rechercher chez ses parents.
 - Il faut aussi signaler que tous les enfants issus de la fratrie du malade sont des filles : 3 sur 4 d'entre elles sont décédées avant l'âge de 1 an, la cause de ce décès étant inconnue, sachant d'autre part que le taux de mortalité infantile est élevé en Afrique, l'importance de ces faits ne semble pas devoir être retenue.
 - Chez S...A...SAMBA, l'étude caryotypique a révélé une formule chromosomique 44A + XXY.
 - La malade a des frères et soeurs qui sont tous mariés et qui ont des enfants.
 - Nous mentionnerons ici, deux observations de malades, Africains de l'Ouest, venus consulter aussi pour une gynécomastie et chez lesquels une aberration chromosomique a été découverte.
- I. Sissoko B... âgé de 22 ans, fiancé, a un corps d'homme bien proportionné mais une voix grêle, un corps presque glabre, une disposition féminine des poils pubiens : il consulte pour une hématurie cyclique et une gynécomastie :

- . la gynécomastie est franche : il existe deux seins volumineux de la taille d'un pamplemousse,
- . l'appareil génito-urinaire est complexe et comprend :

- un clitoris péniforme
- deux petites lèvres atrophiques
- deux grandes lèvres d'aspect scrotal,

.. dans la lèvre droite, on palpe une gonade dure de la grosseur d'un pois : celle-ci s'est révélée être un testicule de dimension et de consistance identiques à celles des malades klinefelteriens.

- dans la lèvre gauche une hernie inguinale, molle disparaissant à la pression qui s'est révélée être une gonade femelle fonctionnelle.

Devant ce tableau d'ambiguïté sexuelle typique des examens de laboratoire ont été demandés, en particulier :

- . un test de Barr : la recherche du corpuscule chromatinien est positive : 20% des cellules recueillies au niveau des parois jugales contiennent un corpuscule de Barr.
- . une étude caryotypique : celle-ci faite sur des fragments de peau, de sang, d'ovaire et de testicule montre une formule chromosomique de type féminin 44A + XX .

la présence du chromosome Y, même au niveau du testicule droit n'a jamais pu être mise en évidence : une biopsie large et importante qui est parfois la condition de mise en évidence de ce chromosome Y risque dans certains cas, d'être catastrophique par les répercussions qu'entraîne une ablation large de tissu endocrinien sur la sécrétion glandulaire.

Le diagnostic d'hermaphrodisme vrai a été porté.

- en 1961, SAAH rapporte l'observation d'un malade à caryotype 44A + XX à tractus génital externe ambigu dont les deux testicules intra-abdominaux ont des tubes partiellement hyalinisés.

- en 1964, Court-Brown rapporte l'observation de deux Klinefelteriens indiscutables, dont le caryotype est aussi 44A + XX.

Dans ces divers cas, il est difficile d'associer une caryotype sans Y à la présence d'un testicule.

- Grâce à l'observation du Docteur de Grouchy le Docteur Dupprez pense que l'Y a transloqué ses nucléotides testiculo-différenciateurs sur les autosomes, cette translocation de l'Y

qui peut le faire disparaître morphologiquement, aboutit à une mosaïque.

Cette mosaïque est d'autant plus complexe que le nombre de fragments est important. Les opérons de différenciation testiculaire peuvent être exceptionnellement localisés sur un autre chromosome que l'Y. Dans les cas où l'une des parties de la mosaïque ne comporte pas d'Y la répartition des populations peut être homogène ou hétérogène.

- Dans les cas où cette répartition est hétérogène, il existera des zones de transition entre les deux clones cellulaires et, mise en place d'un ovotestis.

- Si les deux clones sont franchement séparés dans l'ébauche primitive, on assistera à la différenciation simultanée d'un ovaire et d'un testicule ayant chacun leur physiologie propre.

- Au niveau des récepteurs la baisse de sensibilité aux androgènes et le déficit de sécrétion androgénique entraînent la formation des deux types de voies génitales.

II. SAMBA...D. âgé de 24 ans a une morphologie gynoïde, un corps glabre, une disposition féminine des poils pubiens.

Il consulte pour une gynécomastie.

Celle-ci est franche : il existe deux seins de la taille d'une mandarine.

.L'appareil génito-urinaire externe comprend :

- une verge petite, non érectile
- des testicules de taille et de consistance subnormales.
- le scrotum est normal.
- Au T.R. la prostate est régulière et de petit volume.

.L'expérience sexuelle du malade est nulle.

- l'élimination urinaire de FSH est augmentée,
- celle des 17 cétostéroïdes est faible.

Devant

- l'augmentation de sécrétion de FSH et d'hormone mammothrope,
- le déséquilibre du rapport oestrogènes-androgènes,

on met en cause une hypotrophie testiculaire et l'on demande :

- un test de Barr : l'étude faite au labo-

- ratoire du Professeur Lejeune a porté
- sur 4.600 cellules, il s'est révélé négatif.
- . une étude caryotypique : celle-ci a révélé
- un caryotype masculin et la présence d'un $Dp +$

C) Etude des dosages hormonaux.

Il est certain que le syndrome de Klinefelter entraîne des modifications hormonales.

Il est encore difficile de définir très exactement, par des chiffres précis, les caractéristiques hormonales de ce syndrome, ceci tant à cause de l'imprécision biologique des dosages hormonaux que des interactions des diverses glandes endocrines.

De plus, on pense que l'activité hormonale de la région diencéphalo-hypophysaire est influencée par la formule gonosomique du sujet.

- Le testicule endocrine possède plusieurs fonctions
 - . une fonction androgénique sous la dépendance de la testostérone,
 - . une fonction spermatogénique qui paraît dépendre de la testostérone,
 - . une fonction oestrogénique régie par l'hormone X, deuxième hormone testiculaire.

Ces différentes fonctions sont sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires.

- La L.H. influençant la sécrétion d'androgènes par le testicule.

- La F.S.H. stimulant la lignée germinale.

L'excès de sécrétion d'androgènes freine la L.H., c'est le mécanisme du feed-back, par contre l'excès de sécrétion d'oestrogènes ne freine pas la L.H., mais la F.S.H.

C'est ainsi qu'un syndrome testiculaire aura :

- soit une origine gonadique primitive,
- soit une origine gonadotrophinique.

Quelques autopsies ont été pratiquées chez des Klinefelteriens :

l'étude histologique des hypophyses a montré une nette augmentation des cellules bêta et surtout des cellules gamma.

Il semble ainsi, qu'en plus d'une augmentation de la sécrétion de F.S.H. par les cellules bêta, il existe aussi une augmentation de la sécrétion de L.H. par les cellules gamma.

1. Etude des gonadotrophines.

Cette étude consiste à apprécier l'ensemble des éliminations de F.S.H. et L.H. ce qui implique l'interprétation des résultats.

Le taux de F.S.H. est compris, chez l'adulte normal entre 5 et 25 U.S.

Dans certains cas, il est intéressant de faire une épreuve dynamique de stimulation : normalement une injection de gonadotrophines entraîne une augmentation d'environ 50% des 17 cétostéroïdes urinaires (androstérone et étiocholanolone surtout) et une augmentation d'environ 100% des oestrogènes urinaires.

- Chez le Klinefelterien, le taux urinaire de F.S.H. par 24 H. est élevé : ceci est très caractéristique, néanmoins il reste que ce taux peut être normal ou à peine augmenté.

2. Etude des 17 cétostéroïdes.

Chez l'adulte normal les 2/3 des 17 cétostéroïdes sont d'origine surrénalienne : d'autre part, on sait que dans certains cas pathologiques les surrénales suppléent le déficit leydigien - grâce à l'étude chromatographique, on est arrivé à fractionner les 17 cétostéroïdes que l'on classe en 5 groupes stéroïdiens différents :

- la fraction IV est d'origine gonadique
- les fractions III et V sont d'origine surrénalienne.
- Quant aux fractions I et II, elles sont de nature indéterminée.

Si cette étude apporte des renseignements, l'origine de ces fractions ne peut néanmoins être définie avec certitude car si les fractions IV et V sont en majorité d'origine gonadique, elles proviennent aussi des surrénales et inversement les fractions II et III sont en partie secrétées par les gonades.

Devant les incertitudes du bilan hormonal statique, des épreuves dynamiques ont été proposées, épreuves consistant à supprimer l'apport surrénalien par freinage quasi-total de la fonction métabolique, ceci étant réalisé par la dexaméthasone.

Chez le Klinefelterien, un comprimé de dexaméthasone par jour par 10 kgs de poids, pendant 5 jours entraîne une diminution de la moitié, ou plus, des 17 cétostéroïdes totaux.

Ce test confirme que la plus grande partie des 17 cétostéroïdes sont d'origine surrénalienne mais n'implique pas que la fonction leydigienne soit inexistante.

3. Etude de la fonction leydigienne isolée.

Nombreuses sont les hypothèses contradictoires qui ont été formulées au sujet de la sécrétion leydigienne du testicule Klinefelterien.

Pour éclairer ce problème qui semblait insoluble, plusieurs méthodes ont été préconisées :

soit l'étude sur culture de tissu, soit celle du taux sanguin de la testostérone.

La première, se faisant in vitro, pouvait prêter à des critiques, la seconde a une valeur certaine.

- C'est Slaunwhite qui, in vitro, a montré sur des coupes de testicules Klinefelteriens que la synthèse de testostérone se faisait normalement.

- Dupré a réalisé le dosage de la testostérone dans le sang de l'artère et de la veine spermatique du testicule d'un Klinefelterien : il a ainsi montré que ce testicule sécrétait, indiscutablement une quantité certaine de testostérone.

- Nos observations :

1. Chez Boi...Moussa trois examens successifs pratiqués durant le mois d'hospitalisation du malade ont montré des chiffres variables de F.S.H. urinaire.

- le premier dosage est normal 3 U.S.
- le second donne un taux élevé 40 U.S.
- le troisième donne de nouveau un taux normal, 3 U.S.

Pour certains auteurs, si le dosage est normal, il ne l'est que transitoirement : en effet, il peut être modifié :

- par les effets d'une androgénothérapie,
- par une puberté retardée,
- par une variation toujours possible des taux de gonadotrophines urinaires.

Chez l'adulte normal, le taux de 17 cétostéroïdes urinaires est de 13 mg. par 24 H.[±] 3, chez notre malade le taux à 9 mg. par 24 H. est subnormal.

Après le test à la dexaméthasone le taux est faible 4 mg. par 24 H.

2. Chez S..A.. Samba, les deux dosages de F.S.H. urinaire ont montré aussi des taux variables
- le premier dosage est normal avec un taux de 3 U.S.
 - le second dosage donne un taux élevé à 40 U.S.
 - Le taux de 17 cétostéroïdes à 6 mg.5 par 24 H. est inférieur à la normale.

- TABLEAU COMPARATIF DES DOSAGES HORMONAUX :

	F.S.E. U.S.	17 C.S. mg/24H.	A + E mg/24H.	D. HA. mg	17 C.S. OXY en 11 mg.	17 C.H.
Boi...	+ 3 - 40	9	5,5	0,5	2	
MOUSSA	+ 3					
S.A...	+ 3					
SAMBA	- 40	6,5	4,5	0,5	2	1,5

Chez le Klinefelterien, le taux des 17 cétostéroïdes est très variable : le plus souvent, il est abaissé, parfois il est à la limite inférieure de la normale, mais on peut aussi trouver des taux de 15 à 20 mg. : dans ce cas l'épreuve de freinage à la dexaméthasone prend tout son intérêt.

D) Etude anatomo-pathologique.

La biopsie testiculaire en dehors du fait de la bénignité de l'intervention, donne, semble-t'il, des renseignements constants, au contraire de ceux fournis et par les dosages hormonaux et par la clinique. Cette étude biopsique permet de définir la triade classique :

- azoospermie,
- scléro-hyalinose,
- adénomatose,

du syndrome de Klinefelter.

La biopsie doit être de préférence bilatérale et pratiqu e sous anesthésie générale :

- le fragment prélevé est conservé dans du sérum physiologique tiède, fixé au bouin puis coloré au trichrome.

a) L'azoospermie.

Chez les Klinefelteriens, le plus souvent, il existe une ébauche de maturation spermatique mais très limitée.

Parfois, il n'existe aucune spermatogonie et pas de maturation spermatique.

Exceptionnellement, nous l'avons vu, la spermatog nese est complète quoique diminuée.

b) La scléro-hyalinose.

La scléro-hyalinose des tubes spermatiques est considérée comme l'un des meilleurs signes du syndrome de Klinefelter et correspond à une condensation périlitubulaire.

Les tubes le plus souvent sont à cellules de Sertoli dans le noyau desquelles on met en évidence un corpuscule chromatinien.

c) L'Adénomatose.

Au sein du tissu interstitiel, il existe un grand nombre de cellules de Leydig qui présentent quelques anomalies dont, la présence d'un corpuscule chromatinien.

Les altérations du tissu interstitiel semblent montrer, au contraire de ce que pensait Klinefelter, que les anomalies de la lignée germinale sont la conséquence de la maladie, et non sa cause.

En effet, c'est la dystrophie des parois tubulaires qui entraîne les altérations germinales, cette dystrophie dépendant elle-même de la déficience enzymatique des cellules de Leydig qui engendre leur insuffisance sécrétoire, une hypergonadotrophie réactionnelle et une leydigose de compensation.

- Nos observations :

Malheureusement, la psychologie du sujet, inhérente à sa race et à sa maladie lui font véhémentement refuser un examen qui lui paraît deshonorant ou simplement abusif, lorsqu'il n'est amené à consulter que pour une parasitose !

Il n'a pu être pratiqué que chez Boi...Moussa et a pu confirmer le diagnostic déjà orienté par la clinique en montrant les lésions caractéristiques :

- une sclérohyalinisation des tubes séminifères,
- une altération des cellules de Sertoli,
- la disparition ou le blocage de la lignée séminale et l'hyperplasie leydigienne.

Sur le fragment testiculaire étudié, le test de Barr s'est révélé positif.

III. DISCUSSION GENERALE.

Le diagnostic de Maladie de Klinefelter dans le cadre de nos observations était évoqué cliniquement par le contraste entre les petits testicules et la verge de taille normale, et a été confirmé par l'étude histologique, biologique et génétique.

La découverte de corpuscules de Barr, d'un caryotype de formule $44A + XXY$, élimine définitivement les états Klinefelteriens qui possèdent un caryotype à 46 chromosomes avec chromatine négative pouvant résulter d'un

processus morbide agissant directement sur les gonades bien après la constitution du zygote et permet d'affirmer l'existence d'une maladie de Klinefelter chez nos malades.

= Les observations de deux gynécomastes à aberration caryotypique que nous avons brièvement rapportées, ont conduit à conclure :

- Chez Cissoko B.... au diagnostic d'hermaphrodisme vrai évoqué sur l'aspect ambigu des caractères sexuels et l'existence de règles vraies, et confirmé par l'étude histologique qui montre un ovotestis à gauche et un testicule à droite.

- Chez SAMBA D..., on ne pouvait expliquer la gynécomastie que par la fibrose du tissu testiculaire et la réponse hypophysaire exagérée qu'elle entraînait jusqu'à ce que le caryotype ait révélé un Dp +.

Existe-t'il un rapport entre ce Dp+ et le tableau clinique présenté ?

L'hypothèse de la fixation d'une partie d'un chromosome X au niveau des chromosomes du groupe D a été soulevée pour expliquer le Dp+ mais l'absence de corpuscule de Barr l'a fait rejeter.

L'étiopathogénie de l'affection dont est atteint ce malade reste à établir.

CONCLUSIONS

A propos de deux observations de Syndrome de Klinefelter chez deux malades de race noire transplantés de l'Ouest africain en France, nous avons été amenés aux constatations suivantes.

1. Ces malades sont venus consulter pour une gynécomastie. L'association à cette anomalie de testicules de petites tailles, font pratiquer des examens cytogénétiques et hormonaux permettant d'aboutir au diagnostic de Maladie de Klinefelter.
2. Aucun cas jusqu'à présent nous semble-t'il de Syndrome de Klinefelter n'a été publié chez des Africains noirs de l'Ouest et à notre connaissance nos deux observations sont les seules rapportées à ce jour.
Ces observations sont comparables en tous points à celles des cas relevés dans la littérature européenne et américaine.
3. La recherche systématique d'anomalies chromosomiques, qui ne peut être effectuée actuellement en Afrique, s'avère cependant intéressante; en effet, elle a permis dans huit cas de gynécomastie chez des Africains de l'Ouest venus en consultation, de trouver des anomalies chromosomiques dans quatre cas.

Parmi ces quatre cas, deux sont les observations de Klinefelter (caryotype XXY) rapportées ici.

1. Compte tenu de la relative fréquence des gynécomasties chez l'Africain, il nous paraît en conséquence intéressant, pour les dénombrer, de rechercher, lorsque cela est possible, des anomalies chromosomiques.

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur GILBERT-DREYFUS

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- ACHENBACH (W.), ERNST (W.). Beitrag zur Problematik des Klinefeltersyndrome. Klin. med. (Wien), 1957, 12, 380-385.
- AITER (M.). Dermatoglyphes in XXY Klinefelter's syndrom Amer. J. Human Genetics. 1966, 18, 510-513.
- ATKINS (L.), TAFT (P.D.), DALAL (K.P.). Asynchronous DNA synthesis of sex chromatin in human interphase nuclei. J.cell. Biol. 1962, 15, 390-393.
- BALZE (F.A. de la), ARRILAGA (C.F.), IRAZU (J.), MANCINI (R.A.). Syndrome de Klinefelter; étude de 5 cas; bases histophysiologiques d'une interprétation pathogénique. Ann.endocr.(Paris) 1952, 13, 100-101.
- BALZE (F.A. de la), GUPTMAN (A.I.), JANCHEZ (M), GARRIDO (C.M.) ARRILAGA (C.F.)- Etiopathogénie des lésions testiculaires dans le syndrome de Klinefelter avec chromatine sexuelle positive. Ann.endocr(Paris), 1963,24, 1-15
- BALZE (F.A. de la), MORENO AZORERO(R), Spermatogénèse et étude génétique de la maladie de Klinefelter chromatine positive. Path. et Biol., 1963,11, 1232-1238
- BALZE (F.A. de la), MANCINI (R.A.), ARRILAGA (C.F.), IRAZU (J) Klinefelter's syndrome : histophysiological basis for a pathogenic interpretation. Proc.roy.Soc.B, 1953,46,1081-1082.
- BARR (M.L.). The skin biopsy test of chromosomal sex in clinical practice. Anat. rec.,1955,121,387.
- BARR (M.L.), CARR (D.H.) Sex chromatine, sex chromosomes and sex anomalies. Canad. med.Ass.J., 1960,83,979-996.
- BARR (M.L.), CARR (D.H.) Correlations between sex chromatin and sex chromosomes. Acta Cytol. (Philad.), 1962,6,34-45.
- BARR (M.L.), SCHAVER (E.L.), CARR (D.H.), PLUNKETT (E.R.). The chromatin positive Klinefelter syndrome among patients in mental deficiency hospitals. J.men.Defic. Res.,1960,4,89-107.
- BARREIRO (E), SANCHEZ CASCOS MORALES (A). Citogenetica del síndrome de Klinefelter. Rev.clin.esp. 1964,93,92-95.

- LECKER (K.L.) - Klinefelter's syndrom clinical and laboratory finding in 50 patients. Arch.Int.Med., 1966, 186, 10, 314-321.
- SINGER (A) - Techniques d'étude des chromosomes humains et indication de leur mise en oeuvre. Rev.Prat. 1965, 15, 7bis, 281.
- BERGER (E). Localisations géniques sur le chromosome X humain. Ann.Gent., 1964, 7, 46.
- BERGMAN (S), REITALU (J), NOWAKOWSKI (H), LIEZ (W), The chromosomes in two patients with Klinefelter syndrome. Amer.J.hum. Genet., 1960, 24, 81-88.
- BERGMANN (S), REITALU (J), LIEZ (W), NOWAKOWSKI (H). Chromosomes in Klinefelter's syndrome studied on tissue culture. Acta path.microbiol.scand., 1961, 31 (suppl.144), 175.
- BESSIERE (E) RIVIERE (J), LEURET (J.P.) LE REBELLER (A). Sur une association de maladie de Klinefelter et d'anomalies congénitales (camptodactylie, microphakie). Bull.Soc.Ophtal. Franc. 1962, 62, 197-200.
- BEYLET (R) et GRUET (M) - Testicule féminisant - A propos d'un cas africain. Med.Trop. 1968, 28, 4, 542.
- BOGDAN (V). Syndrome de Klinefelter et cardiopathie congénitale. Press. Méd. 1962, 70, 881-882.
- BOUSSER (J), TANZER (J). Syndrome de Klinefelter et leucémie aiguë. A propos d'un cas. Nouv. Rev.franç. Hémat. 1963, 3, 194-197.
- BOYLE (J.A) et McGIRR (E.M.) - Coexisting cretinism and Klinefelter's syndrome. Brit. Med.J. 1965, 5443, 1170
- BRIGGS (D.K.), EPSTEIN (J), KUPPERMAN (H.S.) The place of chromatin sex determinations in Klinefelter's syndrome. J.Urol. (Baltimore), 1958, 80, 57-61
- BUNGE (R.G.), BRADBURY (J.T.) Genetic sex : chromatin test versus gonadal histology. J. clin.Endocr. 1956, 16, 1117-1119.
- BUNGE (R.G.), BRADBURY (J.T.) Newer concepts of the Klinefelter's syndrome. J.Urol. (Baltimore), 1956, 76, 758-765.
- BURT (S), REINER (L), COHEN (R.B.) SNIFFEN (R.C.), Klinefelter's syndrome : Report of autopsy with particular reference to the histology and histochemistry of the endocrine glands. J.clin. Endocr. 1954, 14, 719-728

- CARR (D.H.). Chromosomal abnormalities and their relation to disease. Canad.med.Ass.J. 1963, 88, 456-461.
- CERESA (F). Tre casi di sindrome di Klinefelter. Reifenstein. Albright (sclerojalinosi dei tubuli seminiferi, ipergonadostimolinaria, ginecomastia). Minerva med.Tor.1953, 44, 557-566.
- CERF (M). Données génétiques nouvelles sur le syndrome de Klinefelter et signification de la chromatine sexuelle. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 2614.
- CHRISTIAENS (L), FONTAINE (G) LAUDE (M) Syndrome de Klinefelter XXY. Lille méd. 1962, 7, 613-617.
- CLAYTON (G.W.) O'HEERON (K), SMITH (J.D.) GRABSTALD (H). A case of true hermaphroditism : possible relationship to Klinefelter's syndrome. J.clin. Endocr.1957; 17,1002.
- CROOKE (A.C.), HAYWARD (M.D.) Mosaicism in Klinefelter's Syndrome. Lancet, 1960, 1, 1198.
- DAMIEAN GILLET (M) FIRKET (J). L'importance des biopsies dans les gynécomasties hypogonadiques (syndrome de Klinefelter). Acta.clin.belg.1951, 6, 124-133.
- DAMIEAN GILLET (M), ERNOULD (H), FIRKET (J). L'importance des biopsies dans les gynécomasties hypogonadiques (syndrome de Klinefelter). Acta Un. int.Cancr. Louvain 1952, 8, 299-304.
- DARRE (R) - DESCAMPS (G) - BERTHARION (J) - LAMBAUD (J) - BAYLON (H) Le syndrome de Klinefelter : étude clinique, biologique et anatomopathologique à propos de 13 cas. Bull. Soc.Med.Mil.Fr. 1965, 59, 386.
- DAVIDSON W.M. : The nuclear sex of leucocytes intersexuality New-York, Academic Press, 1963.
- DAVIS (T.E.), CANFIELD (C.J.) HERMAN (R.H.), GOLER (D). Disorders of the thyroid gland and Klinefelter's syndrome. New. Eng.J. Med., 1963, 268, 215-216.
- DE CANDIA (S) Syndrome di Klinefelter. Policlinico, Sez.prat. 1954, 61, 514-518.
- DECOURT (J). Sur la délimitation du syndrome de Klinefelter. Actualités endocrinologiques, Paris, Edit.de Méd.Prat.1960, 51-59.
- DECOURT (J) et coll. L'orchidodystrophie polygonosomique (syndrome de Klinefelter dit "vrai". A propos de 21 observations Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 1249-1265.

- DECOURT (J), JAYLE (H.F.), MICHARD (J.P.), DROSDOWSKY (M),
Etude de la fonction leydigienne du testicule dans douze cas
de syndrome de Klinefelter. Ann. endocr. Paris, 1961, 22,
974-981.
- DECOURT (J), LOUCHART (J), CLOAREC (M). Essai de stimulation
des gonales par la gonadotrophine chorionique dans six cas
de syndrome de Klinefelter. Ann. endocr. 1958, 19, 134-137.
- DENGLER (K). A contribution to the psychoendocrinology of
Klinefelter's syndrome. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1960,
200, 626-638.
- DERIBEUX (J). Syndrome de Klinefelter. Vie méd. 1954, 35, 457-
459.
- DROSDOWSKY (M) - Syndrome de Klinefelter : étude clinique
et biologique. Press. Méd., 1965, 73, 2679-2681.
- DRUCKER (W.D.), BLANC (W.A.), Rowland (L.P.), GRUMBACH (M.M)
CHRISTY (N.P.). The testis in myotonic muscular dystrophy
a clinical and pathologic study with a comparaison with the
Klinefelter syndrom J.clin. Endocr., 1963, 23, 59-75.
- ERNOULD (H.J.), FANARD (A), HEUSGHEM (C) DAMIEAN-GILLET (M)
Etude clinique et biologique de six cas de syndrome de
Klinefelter. Ann. endocr. (Paris), 1952, 13, 358-370.
- FERGUSON SMITH (M.A.) Chromatin positive Klinefelter's syn-
drome (primary micro orchidism) in a mental deficiency
Hospital). Lancet, 1958, 1, 928-931.
- FERGUSON SMITH (M.A). The prepuberal testicular lesion in
chromatine positive Klinefelter's syndrome (primary micro
orchidism) in mentally handicapped children. Lancet 1959;
1, 219-222.
- FERGUSON SMITH (M.A.) Eunuchoidism; chromosome studies in
Klinefelter's syndrome. Proc. roy. Soc. Med. 1963, 30-897-921.
- FERGUSON SMITH (M.A.), LENNOX (B), MACH (N.S.), STEWART (J.S.S.)
Klinefelter's syndrome frequency and testicular morphology in
relation to nuclear sex. Lancet, 1957, 2, 167-169.
- FIRKET (J), DAMIEN GILET (M) - Intérêt et importance des
biopsies testiculaires dans le syndrome de Klinefelter.
Acta. clin. bel. 1951, 6, 30-81.

- FLORENTIN (P), MITTNI (H), RAUDIER (G), PIERSON (J) LUTREZ (A)
Etude du testicule klinefelterien et deductions physiopatho-
logiques. Ann. Anat.path. (Paris), 1964, 9, 143-163.
- FONTANA (A), D'ONGHIA (H). Sesso cromosomico femminile in un
caso di sindrome di Klinefelter. Rif. med. 1956, 70, 120ç-1214.
- FORBES (Z.P.) - Finger prints and palm prints (dermatoglyphies)
and palmar flexion in gonadal dysgenesis, pseudohypoparathy-
roidism and Klinefelter's syndrom.
New Engl. J.M. 1964, 270, 1268-1277.
- FORD (C.E.) JONES (K.W.), MILLER (C.J.), MITTWOCH (Ursula),
PENROSE (L.S.), RIDLER (M), SCHAPIRO (A). The chromosomes in
a patient showing both mongolism and the Klinefelter's syndrome.
Lancet, 1959, 1, 709-710.
- FORSSMAN (H), HAMPERT (G). Incidence of Klinefelter's syndrome
among mental patients. Lancet. 1963, 1, 1327.
- FRANCESCHETTI (A). Le daltonisme comme marqueur de gène.
Triangle, 1963, 5, 273-286.
- GAUTIER (M), MOUAÏLE (J). Deux cas de syndrome de Klinefelter
associé à une tétralogie de Fallot (étude systématique de Barr
chez 210 nourissons atteints de cardiopathies congénitales.
Arch. franc. Pédiat. 1964, 21, 761-763.
- GERMAN (J.L.) Synthesis of DNA during interphase. Lancet, 1962,
1, 744.
- GAUTHIER (M) - Le déterminisme génétique du sexe et ses anomalies.
Journées de Biologie Clinique. Paris. Novembre 1962.
- GAUTHIER (M) - Le corpuscule "chromatinien" ou corpuscule de Barr.
Gaz. Méd. Fr. 1968, 75, 5, 1019.
- GENTILINI (M) et coll. Considérations sociologiques, cliniques,
biologiques sur les travailleurs originaires d'Afrique Noire
francophone? A propos de mille dossiers en milieu hospitalier.
- GENTILINI (M) - TALLEYRAND (D) - COSTE (TH.) - GAXOTTE (PH)
DOMART (A.)
Syndrome de Klinefelter chez un Africain de race noire.
(Premier cas rapporté. Bull. Soc.Path.Exot. 1968, 61, 1, 122-131.
- GENTILINI (M) - TALLEYRAND (D) COHEN (J) ROBINEAU (M) GAXOTTE (PH)
DOMART (A) - Hermaphrodisme vrai unilatéral chez un Africain
de Race Noire (Bull. Soc. Path.Exo. 1968-66-6-889-904.

- GILBERT-DREYFUS (J) - SEBAOUN (J) - MALINSKY (H).
Les formes atypiques de la maladie de Klinefelter.
Sem. Hop. Paris, 1965, 41, 2832-2833.
- GILBERT-DREYFUS (J.) - SEBAOUN (J.) - MALINSKY (M.)
Histoire naturelle de la maladie de Klinefelter.
La Revue Française Endo. Clin. 1964, 5, 465-490.
- GILBERT-DREYFUS (J) - SEBAOUN (J) - MALINSKY (M).
Dosificaciones hormonales en la enfermedad de Klinefelter.
Rev. Iber. Endo. 1965, 12, 382-393.
- GILBERT DREYFUS (S.) et coll. Découverte d'un sexe génétique
féminin chez un mâle hypoandre présentant les critères d'un
syndrome de Klinefelter. Bull. Soc.méd.Hôp. Paris, 1956, 72,
650-651.
- GILBERT DREYFUS (S.) SEBAOUN (J), BELAISCH (J). La maladie
de Klinefelter. Rev. Prat. (Paris), 1958, 8, 2125-2135.
- GILBERT DREYFUS (S), ZARA (M), SAVOIE (J.C.) LUMBROSO (P).
Analogie de l'insuffisance testiculaire dans la myotonie atro-
phique et dans le syndrome de Klinefelter. Ann. endocr.,
1954, 15, 477-484.
- GILBERT-DREYFUS (S), ZARA (M), SEBAOUN (J), BELAISCH (J).
A propos d'un cas de maladie de Klinefelter à sexe chromoso-
mial féminin; essai d'interprétation nosologique des syndromes
Klinefelteriens. Sem. Hôp. Paris, 1958, 21, 1304-1308.
- GORDON (R.R.), O'GORMAN (F.S.), DEWHURST (C.J.), BLANK (G.E.)
Chromosome count in hermaphrodite with some features of
Klinefelter's syndrome. Lancet, 1960, 2, 736-739.
- GRAY (J). Hypospadias with 47/XXY Karyotype Lancet, 1961, 1,
722.
- GRENNBLATT (R.B.), AYDAR (C.K.), GIBSON (H.H.). Discre-
pancies in the evaluation of sex chromatin in oral smears
and peripheral blood specimens. Acta cytol. (Philad), 1962,
6, 103-107.
- GROSSFIELD (J.H.) - True hermaphroditism including a case of
chromosom analysis. J. Ur. Nov. 1962, 88, 680-690.
- DE GROUCHY (J). - Aberrations chromosomiques et anomalies du
développement sexuel. Sem. Hôp. Paris. 1964, 18, 4, 1038-1096.
- GROUCHY (J. de), JOSSO (N), LAMY (M), FREZAL (J), NEZELOF (C),
FEINTUCH (G.). Syndrome de Klinefelter chez un nourrisson
hypospade caryotype à 46 chromosomes. Ann. Pediat., 1963,
39, 785-789.

- GROUCHY (J.de), LAMY (M). Etude des chromosomes humains à partir des leucocytes sanguins. Rev.franc. Etud.clin.et biol., 1961, 8, 825-827.
- GRUMBACH (M.M.), BLANCS (W.A.), ENGLE (E.I.). Sex Chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorders; relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter's syndrome, with a review of gonadal ontogenesis. J. clin. Endocr. 1957, 17, 703-736.
- GRUMBACH (M.M.), MORISHIMA (A). Sex chromatin and sex chromosomes on the origin of sex chromatin from single X chromosome. Acta cytol. (Philad.), 1962, 6, 46-60.
- HAM (A.W.) . Histology. London-Pitman, 1957, 3e ed. 894.
- HAMBERT (G.) - The electroencephalogram in the Klinefelter's syndrom. Acta Psych. Scand., 1964, 40, 28-36.
- HAMENTON (J.L.), JAGIELLO (G.M.), KIRMAN (B.H.). Sex chromosome abnormalities in a population of mentally defective children. Brit. med. J., 1962, 1, 220-223.
- HERBERMAN (D.G.), ARMSTRONG (C.N.). The chromosomes of a true hermaphrodite. Brit.med.J., 1959, 2, 1287-1288.
- HARRER (G). Kasuistischer Beitrag zur Pathogenese des Klinefelter Syndroms. Wien. Klin. Wschr., 1958, 70, 280-281.
- HECHT (A), RUSKIN (H). Seminiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome) associated with familiar cerebellar ataxia. J. clin. Endocr., 1960, 20, 1184-1190.
- HEERES (P), PORTON (J.M.). Klinefelter's syndrome. Med. Tms. (Lond.), 1961, 89, 422-425.
- HELLER (C.G.), NELSON (W.O.). Hyalinisation of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig cell function. Discussion of relationship to eunuchoidism gynecomastia elevated gonadotrophins, depressed 17 ketosteroids and estrogens. J. clin. Endocr., 1957, 17, 703-736.
- HOLUB (D.A.), GRUMBACH (M.M.), JAILER (J.W.). Seminiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome) in identical twins. J.clin. Endocr., 1958, 18, 1359-1368.
- ISRAELSON (W.J.) - Chromatin positive presumed Klinefelter's syndrom survey of boys in London school for educationally subnormal children. Brit.Med. J. 1961, 5226, 633-635.
- JOHNSON (S.G.) - Studies in testicular hypophyseal feed back mechanism in men.

- KAPLAN (N.M.). Mental deficiency and Klinefelter's syndrome. Lancet, 1961, 2, 1455.
- KAPLAN (N.M.) et coll. Possible fertility in Klinefelter's syndrome. Lancet. 1963, 1, 506.
- KEMPF (N.H.), STAFFORD (J.L.), TANNER (R.K.). Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome. Lancet, 1961, 2, 434-435.
- NISSEL (P.), HARTEMANN (P.), DUPREZ (A.). A propos d'une forme atypique de syndrome de Klinefelter : Un cas avec FSH normale et oestrogénurie élevée. Bull. Mém. Soc. méd.Hôp., Paris, 1964, 115, 913-919.
- KLINFELTER (H.F.), Klinefelter's syndrome : In Hermaphroditism genital anomalies and related endocrine disorders. Baltimore, Williams and Wilkins, 1958, 80-90.
- KLINFELTER (H.F.), REIFENSTEIN (E.C.), ALBRIGHT (F.). Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without aleydigism and increased excretion of follicule-stimulating hormone. J. clin.Endocr., 1942,2, 615-627.
- KLOTZ (H.P.), BYDLOWSKI (R.). Contribution à l'étude du syndrome de Klinefelter constitutionnel et ses limites. Sem. Hôp. Paris, 1960, 36, 506-515
- LAFOURCADE (J.) - Le déterminisme du sexe. Rev. Prat. 1961, 11, 7, 649-665.
- LAMY (M.), GROUCHY (J. de), FREZAL (J.), JOSSO (N.), FEINPUCH (G.). Syndrome de Klinefelter et hypospadias. Présence de deux chromosomes X. Rupture d'un chromosome Y et translocation de ses fragments. C.R. Acad.Sci., 1962, 255, 581-583.
- LAMMAN SJ.Y.), SKLARIN (B.S.), COOPER (H.L.), HIRSHHORN (K.). Klinefelter's syndrome in a ten month old mongolian idiot : Report a case with chromosome analysis. New Eng. J. Med., 1960, 263, 887-890.
- LARK (K.G.), Cellular control of DNA biosynthesis. In : Molecular genetics part. I. New York, Academic Press, 1963, 153-206.
- LEHMANN (O.), FORSSMAN. Klinefelter's syndrome and mongolism in the same person. Acta pediat. (Uppsala), 1960, 49, 536-539.
- LEJEUNE (J.), TURPIN (R.), DECOURT (J.). Aberrations chromosomiques et maladies humaines. Syndrome de Klinefelter XXY à 46 chromosomes par fusion centrométrique. C.R. Acad.Sci., 1960, 250, 2468-2470.

- LELONG (M.), JOSEPH (R.), LE TAN VINH, BORNICHE (P.), LAUMONIER (R.). Un cas de syndrome de Klinefelter (hyalinisation des tubes séminifères) avec signes hormonaux d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1950, 66, 1332-1337.
- LEON (N.), FERRARI (I.) BOTTURA (C.), Chromosomal constitution in a case of Klinefelter's syndrome. Lancet, 1960, 1, 319-320.
- LENNOX (S.B.). Indirect assessment of number of X chromosomes in man using nuclear sexing and colour vision. Brit. Med. Bull, 1961, 17, 196-199.
- LENZ (W. von), NOWAKOWSKI (H.), PRADER (A.), SCHIRREN (C.). Die Aetiologie des Klinefelter-syndromes; Ein Beitrag zur Chromosomen Pathologie beim Menschen. Schweiz.med. Wschr., 1959, 89, 727-731.
- LEURET (J.P.), RIVIERE (J.). Gonades, masses chromatiniennes et formule chromosomique. Presse méd., 1960, 63, 1825-1827.
- MAC LEAN (N.), MITCHELL (J.M.), HARNDEN (D.G.), WILLIAMS (J.) JACOBS (P.A.), BUCKTON (K.A.), BAIKIE (A.G.), COURT-BROWN (W.M.), MAC BRIDE (J.A.), STRONG (J.A.), CLOSE (H.G.), JONES (D.C.). A survey of sex chromosome abnormalities among 4514 mental defectives. Lancet, 1962, 1, 293-296.
- MAMUNES (P.), LAPIDUS (P.H.), ABBOTT (J.A.), ROATH (S.). Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome. Lancet, 1961, 2, 26-27.
- MARQUES DE ASSIS (L.) Chromosomal constitution and nuclear sex of a true hermaphrodite. Lancet, 1960, 2, 129.
- MILCOU (S.), MAICANESCO (M.). Syndrome de Klinefelter associé au mongolisme et à l'ectopie testiculaire bilatérale. Path. et Biol., 1963, 11, 1247-1250.
- MILES (C.P.). Karyotypes in Klinefelter's and Turner's syndromes. (Letter to the editor). Lancet, 1960, 1, 603.
- MILLER (H.C.). Klinefelter's syndrome and benign prostatic hypertrophy. J. Amer. Med. Ass., 1963, 186, 215-218.
- MIROUZE (J.), EMBERGER (J.), JAFFROL (C.), JANBON (F.) et BERNARD (R.) Etude chromosomique et dynamique hormonale de 5 cas de syndrome de Klinefelter. Ann. Endo., 1964, 25, 563-567.
- MITTWOCH (Ursula). Nuclear and chromosome structure in mongolism and the Klinefelter syndrome. Proceeding of the conference on human chromosomal abnormalities, 13-19 sept., 1959. London, Davidson and Smith, 1961.

- MOORE (K.L.), HAY (J.C.). Human chromosomes : II preparation, analysis and diagnostic implications of abnormalities. Canad. Med.Ass.J., 1963, 88, 1071-1079.
- MOSIER (H.D.), SCOTT (L.W.), COTTER (L.H.). The frequency of the positive sex chromatin pattern in males with mental deficiency. Pediatrics, 1960, 25, 291-297.
- MOSIER (H.D.), SCOTT (L.W.), DINGMAN (H.F.). Sexually deviant behavior in Klinefelter's syndrome. J. Pediat., 1960, 57, 479-483.
- MULDAL (S.). Origin of the Barr body. Lancet., 1962, 2, 1384-85.
- MULDAL (S.), OCKEY (C.H.). The "double male" : a new chromosome constitution in Klinefelter's syndrome. Lancet, 1960, 2, 492-493.
- NELMANN (D.) et coll. Aperçu sur la différenciation sexuelle. Les nouvelles méthodes cytologiques dans le diagnostic du sexe génétique; leurs applications cliniques. Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 156-167.
- NELSON (W.O.). Sex differences in human nuclei with particular reference to the Klinefelter syndrome, gonadal agenesis and other types of hermaphroditism. Acta endocr. (Kbh.), 1956, 23, 227-245.
- NELSON (W.O.). The Klinefelter syndrome. Fertil. and Steril., 1957, 8, 527-536.
- NELSON (W.O.), HELLER (C.G.). Hyalinisation of the seminiferous tubules associated with normal or failing Leydig cell function microscopic picture in the testis and associated changes in the breast. J. clin. Endocr., 1945, 5, 43-55.
- NEWNS (G.H.). Precocious sexual development due to interstitial-cell tumour of testis. Brit. J. Surg., 1952, 39, 370-381.
- NIELSEN (J.J.) - KLINEFELTER4S SYNDROM WITH A PRESUMTIVE DELETED X chromosome. Med. Genet. 1966, 3, 139-141.
- NIEPMAN (H.), SCHOELLER (L.), Familien Untersuchungen bei 20 Patienten mit chromatin positive Klinefelter Syndrom. Z. Mensch. Vererb. u. Konstit. Lehre, 1960, 35, 396-402.
- NOWAKOSWIKI (H.), LENZ (W.), BERGMAN (S.), REITALU (G.). Chromosomen Befunden beim echten Klinefelter syndrom. Acta endocr. (Kbh.), 1960, 34, 483-495.
- PARIENTE (J.) - Contribution à l'étude génétique du syndrome de Klinefelter, Thèse, Paris, 1960.

- PASQUALINI (R.A.), VIDAL (G.), BUR (G.). Psychopathology of Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 1957, 2, 164.
- PAYET (M.) et PENE (P.)
Les cardiopathies en milieu africain. *Gaz Médic. Fr.* 1956, 4, 1.
- PILETTA (P.), ARNOLD (E.). La dysgénésie des canaux séminifères; remarques à propos d'une observation d'un syndrome de Klinefelter. *Praxis*, 1959, 48, 153-156.
- PLAMINSKY (K), PILLAR (S.), SELBACH (G.). Spinal cord lesion with hypogonadism and gynecomastia; chromosomal sex. *J. clin. Endocr.* 1956, 16, 1607.
- POLINI (P.A.), BISHOP (P.M.F.), LENNOX (L.), FERGUSON-SMITH (M.A.), STEWART (J.S.S.), PRADER (A.). Colour vision studies and the X chromosomes constitution of patients with Klinefelter's syndrome. *Nature (Lond)*, 1961, 182, 1092-1093.
- PRADER (A), SCHNEIDER (J), FRANCES (J.M.), ZUBLIN (W).
Frequency of true (chromatine positive) Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 1958, 1, 968.
- RABCH (J.), SPIPOVA (L.). The mental level in forty seven cases of true Klinefelter's syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)*, 1961, 36, 404-408.
- RACE (R.R.) - Identification of the origin of the X chromosome in sex chromosome anaploïde. *Canad. J. Genet. Cyto*, 1965, 7, 214-222.
- RILEY (P), JOHNSON (S.G.), MOSBECH (J.). Nuclear sex in different types of severe male hypogonadism. *Lancet*, 1957, 2, 162-164.
- ROBINSON (A.). The human chromosomes. *Amer. J. Dis.Child.*, 1961, 101, 379-398.
- ROCHEMURE (J.). Du nom à la maladie : le syndrome de Klinefelter. *Progr. méd. (Paris)*, 1961, 39, 241.
- RONDE (R.A.). Chromatin positive Klinefelter's syndrome : clinical and cytogenetic studies. *J. chronic. Dis.*, 1963, 16, 1139-1149.
- ROSE (A.). The demonstration of sex chromatin in buccal smears. *J. Med. Lab. Technol.*, 1960, 17, 178-179.

- ROSTAND (B.) - Les dermatoglyphes. Gaz. Med. Fr. 1960, 75, 5,995
- RUSSELL (L.F.). Genetics of mammalian sex chromosomes. Science, 1961, 133, 1795.
- SCHIRREN (C.), JANNER (M.), Geschlechtsbestimmung aus dem Bluthild beim Klinefelter Syndrom. Hautarzt, 1958, 9, 315-316.
- SENDRAIL (M.), SENTRAIL PESQUE (M.), GLEIZES (L.), FAMILIADES (J.), FADRE (J.). Sur le rôle du facteur diencephalique dans la genèse des atrophies testiculaires de type Klinefelter. Rev. franc. Endocr. clin., 1962, 3, 113-133.
- SENDRAIL et coll. - Polygonosomie klinefelterienne et achondroplasie. Sem. Hôp. Paris. 1957, 25, 1217-1225.
- SERINGE (P.), BACH (C.). Maladie de Klinefelter. Sem. Hôp. Paris, 1961, 37, 2893-2904.
- SERVAIS (J.) - Considérations biotypologiques relatives à une population estudiantine. Sem. Hôp. Paris. 1965, 32, 1944-1948.
- SHAPIRO (A.), RIDLER (M.A.). The incidence of Klinefelter's syndrome in a mental deficiency hospital. J. ment. Defic. Res., 1960, 4, 48-50.
- SIMONIN (R.), STAHL (A.), ROUX (H.). Les anomalies chromosomiques dans le syndrome de Klinefelter. Path. et Biol., 1963, 11, 1178-1185.
- SOHVAL (A.R.), CASSELMAN (W.G.B.). Alteration in size of nuclear sex chromatin mass (barr-body) induced by antibiotics. Lancet, 1961, 2, 1386-1388.
- SOHVAL (A.R.), GABRILOVE (J.L.), GAINES (J.A.), SOFFER (L.J.) Observations on the sex chromatin in testicular disorders. J. Mt Sinai Hops., 1956, 23, 647-652.
- SPALDING (J.A.), MORROW (G.W.), Jr. SCHOLZ (D.A.). Coexisting Klinefelter's syndrome and primary hyperparathyroidism : report of case. Metabolism, 1962, 11, 732-734.
- SPOSITO (M). Un caso di sindrome di Klinefelter. Progr.med. (Napoli), 1951, 7, 130-133.
- STERN (C). Colour blindness in Klinefelter's syndrome. Nature (Lond.), 1959, 183, 1452-1453.
- STEWART (J.S.S.). Medullary gonadal dysgenesis (chromatin positive Klinefelter's syndrome). A genetically determined condition with eunuchoid measurements but early epiphyseal closure. Lancet, 1959, 1, 1176-1178.

- STEWART (J.S.S.). Chromosomal aberration after diagnostic X irradiation. *Lancet*, 1961, 1, 978.
- STEWART (J.S.S.), FERGUSON SMITH (M.A.), LENNIX (B.), MACK (W.S.) Klinefelter's syndrome : genetics studies. *Lancet*, 1958, 2, 117-121.
- STEWART (J.S.S.), MACK (W.S.), GOVAN (A.D.), FERGUSON SMITH (M.A.) LENNIX (B.), Klinefelter's syndrome clinical and hormonal aspects. *Quart. J. Med.*, 1959, 28, 561-571.
- STEWART (J.S.S.), SANDERSON (A.R.). Sex chromatin body in normal human testis. *Lancet*, 1961, 1, 79-80.
- STURTEVANT (V.), PAULSHOCK (B.Z.), FLINN (L.D.), RICHARDSON (E.), Klinefelter's syndrome : Report of a case studied by flucrochydrocortisone suppression of adrenal function. *J. clin. Endocr.*, 1957, 17, 989-993.
- TADA (K) et HAYASHI (T) - Erythrocyte glucose 6 phosphate dehydrogenase activity in Klinefelter's syndrome. *Tohoku J. Exp. Med.* 1965, 85, 4, 248-251.
- TAGNON (R), BLIECK (J. de). La gynécomastie. *Ann. endocr.*, Paris, 1961, 22, 632-635.
- Mme TALLEYRAND (A) : à propos de 5 cas de gynécomastie observés chez des Africains de Race Noire dans une consultation de Médecine Tropical à Paris . Thèse 1969.
- THAKKELSEN (A.J.). Sterile male with the chromosome constitution 46 XX. *Cytogenetics*, 1964, 3, 207-218.
- TROUGH (I.E.). Cytogenetic studies in chronic myeloid leukemia and acute leukemia associated with mongolism. *Lancet*, 1961, 1, 411-417.
- TURPIN (R). Maladie humaines causées par anomalies chromosomiques. *Helv. med. Acta*, 1962, 29, 396-402.
- TURPIN (R), LEJEUNE (J). Les chromosomes humains (un film). *Presse méd.*, 1963, 71, 1325-1328.
- VIGUE (J), NICOLINO (J), MONNER (A), BERNARD (B.J.), Maladie de Klinefelter et hypopituitarisme. *Ann. endocr. (Paris)*, 1963, 24, 579-581.
- VAGUL (J), SIMONIN (R), BERTINET (J), CARRIGUES (J), COULOMB (J). Note sur les résultats des dosages des oestrogènes par la méthode biologique dans trois cas de syndrome de Klinefelter. *Ann. endocr. (Paris)*, 1961, 22, 838-839.

- WALKER (P.C.), MAC CURDY (P.R.), Klinefelter's syndrome : a report of a case with some unusual features. Ann. intern. Med. 1955, 43, 206-212.
- WALL (P.G.). Effects of X irradiation on differentiating Leydig cells of the immature rat. J. Endocr., 1961, 23, 291-301.
- WALTER (K), BRAUTIGAM (W.). Transvestitismus bei Klinefelter-Syndrom; kasuistischer Beitrag zur Problematik von Geschlechterrolle und genetischem Geschlecht. Schweiz. med. Wschr., 1958, 88, 357-362.
- WARBURG (E). Fertility in Klinefelter's syndrome. Ugeskr. Laeg. 1962, 124, 1265-1276.
- WARBURG (E). A fertile patient with Klinefelter's syndrome. Acta endocr. (Kbh) 1963, 43, 12-26.
- WEGMANN (T.G.), SMITH (D.W.). Incidence of Klinefelter's syndrome among juvenile delinquents and felons. Lancet, 1963, 1, 274.
- WRIGHT (S.W.), DAY (R.W.), MOSIER (H.O.), KOONS (A), MUELLER (H). Klinefelter's syndrome, Down's syndrome (Mongolism), and twinning in the same sibship. Pediatrics, 1963, 62, 217-224.
- ZUBLIN (W). Zur Psychologie des Klinefelter Syndroms. Acta endocr. (Kbh.), 1953, 14, 137-144.
